

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 21 OCT 2003

WIPO PCT

10/524225

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 36 641.1

Anmeldetag: 09. August 2002

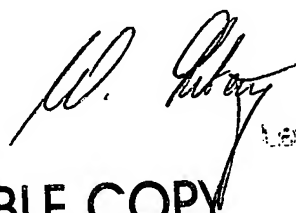
Anmelder/Inhaber: Siemens Aktiengesellschaft, München/DE

Bezeichnung: Verfahren und Anordnung sowie Computerprogramm mit Programmcodemitteln und Computerprogramm-Produkt zur Analyse von neuronalen Aktivitäten in neuronalen Arealen

IPC: A 61 B, G 01 R

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 4. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag


Leitung

BEST AVAILABLE COPY

**Beschreibung**

**Verfahren und Anordnung sowie Computerprogramm mit
Programmcodemitteln und Computerprogramm-Produkt zur Analyse
5 von neuronalen Aktivitäten in neuronalen Arealen**

Die Erfindung betrifft eine Analyse von neuronalen
Aktivitäten in neuronalen Arealen, beispielsweise von
Nervenstrukturen in Gehirnarealen eines Patienten.

10

Kenntnisse über eine Funktionsweise eines neuronalen Areals
sowie über ein Zusammenwirken von neuronalen Arealen sind
grundlegend für eine funktionelle Kernspintomographie bzw.
fMRI-Technologie [3], welche eine Weiterentwicklung der
15 bekannten Magnetresonanztomographie ist.

Die bisher bekannte Magnetresonanztomographie (auch
Kernspintomographie, kurz: MR) ist ein bildgebendes
Verfahren, welches Schnittbilder vom menschlichen Körper ohne
20 Einsatz belastender Röntgenstrahlen erzeugt.

Statt dessen macht sich die MR das Verhalten des
Körpergewebes in einem starken Magnetfeld zu nutze.
Krankhafte Veränderungen des Körpergewebes, beispielsweise im
25 Gehirn oder Rückenmark, können damit erkannt werden.

Funktionelle Störungen im Körpergewebe, insbesondere im
Gehirn eines Patienten, können allerdings mit der
herkömmlichen Magnetresonanztomographie nicht erkannt werden.
30

Dieses leistet die funktionelle Kernspintomographie bzw.
fMRI-Technologie.

Mittels der fMRI-Technik kann indirekt die neuronale Aktivität in Arealen des Gehirns eines Patienten gemessen werden. Gemessen wird dabei das sogenannte BOLD-Signal (Blood Oxygenation Level Dependent) in einzelnen Arealen des Gehirns, welches im Zusammenhang mit der neuronalen Aktivität in den jeweiligen Arealen steht.

Zwischen den neuronalen Aktivitäten in den Arealen bestehen Abhängigkeiten, welche sich unter anderem aus Strukturen im Gehirn, d.h. aus neuronalen Verknüpfungen von Nervenzellen bzw. Nervenstrukturen, ergeben.

Das Ergebnis der fMRI-Messungen zeigt den Verlauf der Aktivität der einzelnen Areale über einen gewissen Zeitraum, beispielsweise während kognitiver Abläufe als Resultat bestimmter Wahrnehmungsprozesse oder motorischer Aufgaben.

Funktionelle Störungen, in diesem Fall im Gehirn, sind somit implizit in den gemessenen fMRI-Signalen enthalten.

Wünschenswert sind somit effiziente Verfahren zur Analyse und Auswertung solcher fMRI-Messungen, um Aussagen über gegebenenfalls vorliegende funktionelle Störungen in bestimmten Arealen machen zu können.

Bisher bekannte Verfahren, wie beispielsweise das aus [6] bekannte Analyseverfahren, beschränken sich auf eine Erkennung von funktionellen Zusammenhängen zwischen verschiedenen Gehirnaräalen bei bestimmten, vorgegebenen Aufgaben, wie genannte Wahrnehmungsprozesse oder motorische Aufgaben (funktionale Konnektivität). Diese funktionellen Zusammenhänge werden als auch funktionale Konnektivität bezeichnet.

Im Gegensatz zur funktionalen Konnektivität ist aber die Ermittlung einer wahren physikalischen Konnektivität, d.h. die Ermittlung tatsächlich vorliegender

- 5 Verknüpfungsstrukturen (von Gehirnnarealen) unabhängig von bestimmten, vorgegebenen Aufgaben, mit diesen bekannten Verfahren nicht möglich.

10 Ein weiteres bekanntes Analyseverfahren zur Erkennung der funktionalen Konnektivität wird nachfolgend beschrieben.

- Ziel dieses bekannten und nachfolgend beschriebenen Analyseverfahrens ist oben beschriebene Erkennung funktioneller Zusammenhänge zwischen verschiedenen
15 Gehirnnarealen bei bestimmten Wahrnehmungsprozesse oder motorische Aufgaben.

- Diesem bekannten Analyseverfahren liegt ein vordefiniertes Modell eines Gehirns, d.h. eine vordefinierte
20 Gehirnnarchitektur, zugrunde.

- Diese aus einem Vorwissen, a priori vorgegebene Gehirnnarchitektur definiert allgemeine funktionelle und/oder räumliche Abhängigkeiten zwischen bestimmten Gehirnnarealen in
25 Form einer sogenannten Kopplungsmatrix S .

- Die Kopplungsmatrix S weist eine entsprechend der vorgegebenen Gehirnnarchitektur festgelegte (Spalten/Zeilen-)Form bzw. Struktur auf und ist dementsprechend an
30 bestimmten, aber nicht an allen (Matrix-)Stellen mit sogenannten, veränderbaren Kopplungsstärken S_i besetzt. Diese

sind veränderbar und werden im Rahmen des Analyseverfahrens angepasst.

Die nicht besetzten (Matrix-)Stellen sind mit festen, nicht
5 veränderbaren Werten, nämlich Null, besetzt.

Die Kopplungsstärken S_i beschreiben funktionelle
Abhängigkeiten jeweils zwischen zwei Gehirnarealen bzw. den
dort gemessenen und die dortigen neuronalen Aktivitäten
10 repräsentierenden BOLD-Signalen.

Bei diesem bekannten Analyseverfahren werden nun die
(veränderbaren) Kopplungsstärken S_i so bestimmt, dass
statistische Kenngrößen, welche durch dieses Analyseverfahren
15 aus den fMRI-Messungen ermittelt werden, am besten erklärt
werden können. Anders ausgedrückt soll durch die gesuchten
Kopplungsstärken S_i eine Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten
der gemessenen Daten, d.h. der fMRI-Messung bzw. der BOLD-
Signale, maximiert werden.

20 Bei diesem Analyseverfahren stellt ein Datenpunkt $s=s_t$ eine
Gesamtheit aller BOLD-Signale s_1, \dots, s_N der einzelnen n
Areale zu einem Zeitpunkt t oder über ein Zeitintervall t
gemittelt dar ($t=[1;T]$).

25 Die fMRI-Messung umfasst eine Vielzahl solcher Datenpunkte
für gegebenenfalls unterschiedliche Wahrnehmungsprozesse
und/oder motorische Aufgaben, für welche die entsprechenden
BOLD-Signale gemessen wurden, charakterisieren.

5

Bei dem bekannten Analyseverfahren werden nun nicht die einzelnen Datenpunkte s_1, s_2, \dots, s_T direkt, sondern statistische Kenngrößen, welche sich aus diesen ergeben, ausgewertet.

5

Für eine statistische Verteilung der Datenpunkte s_1, s_2, \dots, s_T wird angenommen, dass sie durch eine multivariante Normalverteilung, d.h. einer statistischen Verteilung erster Ordnung, mit einem Mittelwert μ und einer Kovarianz Σ vollständig beschrieben ist:

10

$$P(s|\mu, \Sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}^N \cdot |\Sigma|} \cdot e^{-\frac{1}{2}(s-\mu)^T \Sigma^{-1}(s-\mu)} \quad (1)$$

15

Für genügend lange Messreihen kann das Auftreten der einzelnen Datenpunkte s_i von s_1, s_2, \dots, s_T als statistisch unabhängig betrachtet werden.

Die Wahrscheinlichkeit $P = P(s_1, \dots, s_T | \mu, \Sigma)$ für ein Auftreten aller gemessenen Datenpunkte s_1, \dots, s_T kann demnach geschrieben werden als:

$$\begin{aligned} P(s_1, \dots, s_T | \mu, \Sigma) &= \prod_{t=1}^T P(s_t | \mu, \Sigma) = \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}^{NT} \cdot |\Sigma|^T} \cdot e^{-\frac{1}{2} \sum_{t=1}^T (s_t - \mu)^T \Sigma^{-1} (s_t - \mu)} \end{aligned} \quad (2)$$

25

Dabei hängen die unbekannten Größen, der Mittelwert μ und die Kovarianz Σ , ausschließlich von einem (Gehirn-)Modell ab, welches die Messdaten beschreibt.

Das Modell nimmt einen linearen statistischen Zusammenhang zwischen den einzelnen BOLD-Signalen an:

$$s_i = \sum_{j=1}^N S_{ij} s_j + \varepsilon_i \quad \text{für } i = 1, \dots, N$$

bzw.

$$s = Ss + \varepsilon \quad (3)$$

wobei ε den äußeren Einfluss auf die individuellen BOLD-Signale beschreibt, wie ein sensorischer Input von Sinneszellen auf die untersuchten Areale des Gehirns.

Die Einflussgrößen ε_i und ε_j auf verschiedene untersuchte Areale i und j können dabei durchaus korreliert sein.

Die festzulegenden Modellparameter sind demnach die Kopplungsstärken S_i der zugrundeliegenden Kopplungsmatrix S , der Mittelwert μ_ε des externen Einflusses ε und die Kovarianz Σ_ε von ε .

Von diesen hängen der Mittelwert μ und die Kovarianz Σ ab:

$$\mu = \mu(S, \mu_\varepsilon)$$

$$\Sigma = \Sigma(S, \Sigma_\varepsilon) \quad (4)$$

Bei dem bekannten Analyseverfahren werden nun die Modellparameter so bestimmt, dass die in (2) gegebene Wahrscheinlichkeit $P = P(s_1, \dots, s_T | \mu, \Sigma)$ für das Auftreten der Messdaten maximal wird.

Dazu wird ein Methode (Optimierung) einer bekannten Maximum Likelihood Estimation [1] angewendet.

Unter Verwendung der Zusammenhänge (4) in (2) ergibt sich ein von den Kopplungsstärken S_i , dem Mittelwert μ_ε und der

Kovarianz Σ abhängiger Ausdruck, welcher durch die Optimierung maximiert wird.

Die Optimierung führt dann zu den gesuchten Kopplungsstärken

5 S_i zwischen den BOLD-Signalen.

Diese wiederum ermöglichen dann die Erkennung funktioneller Zusammenhänge zwischen verschiedenen Gehirnarealen bei bestimmten Wahrnehmungsprozesse oder motorische Aufgaben (funktionale Konnektivität).

Das bekannte und im Obigen beschriebene Analyseverfahren weist aber den Nachteil auf, dass die gemessenen fMRI-Signale nur unzureichend genau erklärbar sind bzw. dass das Modell

15 nur unzureichend genau an die gemessenen fMRI-Signale anpassbar ist und damit die Funktionsweise bzw. das Zusammenwirken von neuronalen Arealen nur unzureichend nachbildbar ist. Dieser Mangel kann gegebenenfalls zu falschen Rückschlüssen hinsichtlich der konnektiven
20 Funktionalität führen.

Aus [4] ist ein Software-Tool für ein fMRI-Analyseverfahren, eine „fmri.pro“, bekannt. Aus [5] ist ein Gerät zur Durchführung der fMRI-Technik bekannt.

25

Somit liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Analyseverfahren zur Analyse von neuronalen Aktivitäten anzugeben. Das verbesserte Analyseverfahren soll gemessene fMRI-Signale besser erklären und damit die

30 Funktionsweise und das Zusammenwirken neuronaler Areale besser beschreiben können als bei dem obigen bekannten Analyseverfahren.

Diese Aufgabe wird durch das Verfahren und die Anordnung
sowie durch das Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln und
das Computerprogramm-Produkt zur Analyse von neuronalen
5 Aktivitäten in neuronalen Arealen mit den Merkmalen gemäß dem
jeweiligen unabhängigen Patentanspruch gelöst.

Bei dem Verfahren zur Analyse von neuronalen Aktivitäten in
neuronalen Arealen unter Verwendung von die neuronalen
10 Aktivitäten beschreibenden Signalen werden die Signale
ermittelt, wobei jeweils ein Signal die neuronale Aktivität
in einem der neuronalen Arealen beschreibt.

Allen Signalen, nicht nur einem Teil davon, wird eine
15 anpassbare Kopplung zugrunde gelegt, welche unter Verwendung
von anpassbaren Kopplungsgrößen, die einen statistischen
Zusammenhang zwischen den anpassbar gekoppelten Signalen
beschreiben, beschrieben wird.

20 Wahrscheinlichkeiten für ein Auftreten der Signale werden
ermittelt, wobei dem Auftreten der Signale eine statistische
Verteilung zugrunde gelegt wird.

Alle anpassbaren Kopplungsgrößen werden durch eine
25 Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmt und dadurch
angepasst.

Die neuronalen Aktivitäten werden unter Verwendung der
anpassbaren Kopplungsgrößen analysiert

30

Die Anordnung zur Analyse von neuronalen Aktivitäten in
neuronalen Arealen unter Verwendung von die neuronalen
Aktivitäten beschreibenden Signalen weist funktionelle

miteinander in einem Kontakt stehende Einheiten auf, die derart eingerichtet sind, dass

- die Signale ermittelbar sind, wobei jeweils ein Signal die neuronale Aktivität in einem der neuronalen Arealen beschreibt,
- allen Signalen, nicht nur einem Teil der Signale, eine anpassbare Kopplung zugrunde legbar ist, welche unter Verwendung von anpassbaren Kopplungsgrößen, die einen statistischen Zusammenhang zwischen den anpassbar gekoppelten Signalen beschreiben, beschrieben wird,
- Wahrscheinlichkeiten für ein Auftreten der Signale ermittelbar sind, wobei dem Auftreten der Signale eine statistische Verteilung zugrunde gelegt wird,
- alle anpassbaren Kopplungsgrößen durch eine Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmbar und dadurch anpassbar sind,
- die neuronalen Aktivitäten unter Verwendung der anpassbaren Kopplungsgrößen analysierbar sind.

Wesentlich für die Erfindung ist, dass allen Signalen die anpassbare Kopplung zugrunde gelegt wird, welche unter Verwendung der anpassbaren Kopplungsgrößen beschrieben wird. Damit werden tatsächlich alle Kopplungsgrößen bei der Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmt und dadurch angepasst.

Damit unterscheidet sich die Erfindung von dem oben beschriebenen, bekannten Analyseverfahren darin, dass bei dem bekannten Analyseverfahren nur einem Teil der Signale anpassbare statistische Kopplung zugrunde gelegt werden. Nur diese können durch die Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmt und dadurch angepasst werden.

Anschaulich gesehen setzt damit das bekannte Analyseverfahren eine bekannte, vorbestimmte und festgelegte neuronale Struktur voraus.

- 5 Im Gegensatz dazu werden bei dem erfinderischen Ansatz keine vorbestimmten und festgelegten Kopplungsstrukturen im Voraus angenommen. Diese ergeben sich erst im Rahmen der Optimierung.
- 10 Durch das Zusammenwirken eines Optimierungsverfahrens und eines Suchverfahrens, d.h. die Suche nach bestehenden Kopplungen und die Ermittlung ihrer optimalen Werte, bei dem erfinderischen Ansatz wird sowohl die aufgrund der Signale wahrscheinlichste Kopplungsstruktur bestimmt als auch eine
- 15 Kopplungsstärke der bestimmten Kopplungen.

- Besonders vorteilhaft an dem erfinderischen Ansatz ist, dass dieser unabhängig ist von anderen Verfahren und möglicherweise fehlerhaftem Vorwissen. Keine oder nur grobe
- 20 Vorkenntnisse über Kopplungsstrukturen reichen bei der Erfindung aus, um die neuronalen Aktivitäten zu analysieren.

- Durch die durch die Erfindung erreichbare Flexibilität bei der Anpassung von Kopplungen können neuronale Strukturen
- 25 präziser und detaillierter ermittelt werden.

- Das erfindungsgemäße Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln ist eingerichtet, um alle Schritte gemäß dem
- ... erfindungsgemäßen Analyseverfahren durchzuführen, wenn das
- 30 Programm auf einem Computer ausgeführt wird.

Das Computerprogramm-Produkt mit auf einem maschinenlesbaren Träger gespeicherten Programmcode-Mitteln ist eingerichtet,

um alle Schritte gemäß dem erfindungsgemäßen Analyseverfahren durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausgeführt wird.

- 5 Die Anordnung sowie das Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln, eingerichtet um alle Schritte gemäß dem erfinderischen Analyseverfahren durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausgeführt wird, sowie das Computerprogramm-Produkt mit auf einem maschinenlesbaren
- 10 Träger gespeicherten Programmcode-Mitteln, eingerichtet um alle Schritte gemäß dem erfinderischen Analyseverfahren durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausgeführt wird, sind insbesondere geeignet zur Durchführung des erfindungsgemäßen Analyseverfahrens oder einer seiner
- 15 nachfolgend erläuterten Weiterbildungen.

Bevorzugte Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

- 20 Die im weiteren beschriebenen Weiterbildungen beziehen sich sowohl auf die Verfahren als auch auf die Anordnung.

- Die Erfindung und die im weiteren beschriebenen Weiterbildungen können sowohl in Software als auch in
- 25 Hardware, beispielsweise unter Verwendung einer speziellen elektrischen Schaltung, realisiert werden.

- Ferner ist eine Realisierung der Erfindung oder einer im weiteren beschriebenen Weiterbildung möglich durch ein
- 30 computerlesbares Speichermedium, auf welchem das Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln gespeichert ist, welches die Erfindung oder Weiterbildung ausführt.

Auch kann die Erfindung oder jede im weiteren beschriebene Weiterbildung durch ein Computerprogrammerzeugnis realisiert sein, welches ein Speichermedium aufweist, auf welchem das Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln gespeichert ist, welches die Erfindung oder Weiterbildung ausführt.

Die dem Auftreten der Signale zugrunde gelegte statistische Verteilung kann erster Ordnung wie auch höherer Ordnung sein. Die höhere Ordnung kann durch Verwendung einer Edgeworth-Entwicklung [2] oder einer Summe von Normalverteilungen realisiert werden.

Bei einer solchen statistischen Verteilung höherer Ordnung sind nicht nur - wie bei einer solchen erster Ordnung - Mittelwert und Kovarianz entsprechend einer Datenmenge anzupassen, sondern darüber hinaus weitere Parameter höherer Ordnung, wie Momente und Kummulanten.

Es wird darauf hingewiesen, dass die genannten Möglichkeiten zur Realisierung einer höheren Ordnung ohne Beschränkung der Allgemeinheit nur zwei ausgewählte statistische Verteilungen sind. Andere Möglichkeiten sind der Fachwelt bekannt.

Darüber hinaus können bei der Summe von Normalverteilungen die einzelnen Normalverteilungen und damit indirekt die neuronalen Aktivitäten gewichtet werden.

Auch kann die Optimierung durch eine Methode einer Maximum Likelihood Estimation [1] durchgeführt werden.

Bei der Optimierung kann ein Zusammenhang zwischen dem linear statistischen Zusammenhang und der statistischen Verteilung als Nebenbedingung berücksichtigt werden.

Ferner ist es zweckmäßig, weil dadurch das biologische Vorbild neuronaler Strukturen realer nachbildbar ist, dass bei dem linear statistischen Zusammenhang äußere Einflüsse auf die Signale berücksichtigt werden. Solche äußere Einflüsse können beispielsweise sensorische Inputs von Sinneszellen auf die untersuchten Areale sein.

Die Ermittlung der Signale bei der Erfindung, beispielsweise von BOLD-Signale, kann durch Messung von Signalen oder auch durch Übermittlung und/oder Einlesen bereits vorliegender Signale erfolgen.

Die Erfindung und beschriebene Weiterbildung sind insbesondere geeignet zum Einsatz bei einer fMRI-Technik, welche dadurch erheblich verbessert und leistungsfähiger wird.

Im Rahmen eines solchen fMRI-Einsatzes bzw. fMRI-Untersuchung sind die neuronalen Areale Gehirnareale mit entsprechenden Nervenstrukturen von zu untersuchenden und zu diagnostizierenden Patienten.

Bei der fMRI-Untersuchung unter Verwendung des erfinderischen Ansatzes werden BOLD-Signale in verschiedenen Gehirnarealen eines Patienten für von dem Patienten durchgeführte definierte Wahrnehmungs- oder motorische Aufgaben gemessen, welche BOLD-Signale die neuronalen Aktivitäten in den jeweiligen Gehirnarealen beschreiben bzw. repräsentieren. Diese werden ausgewertet bzw. analysiert, wobei die Signal-Kopplungsgrößen bestimmt werden.

Unter Verwendung der Analyseergebnisse, insbesondere der Signal-Kopplungsgrößen, können funktionelle, aber auch physikalische Abhängigkeiten zwischen Gehirnarealen erkannt

und ermittelt werden. Diese können weitergehend für eine

- 5 Diagnose über eine funktionelle Störung in einem Gehirnareal eines Patienten verwendet werden, beispielsweise durch Vergleich „gestörter“ Abhängigkeiten mit solchen von gesunden Personen.

- 10 Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in Figuren dargestellt und wird im weiteren erläutert.

Es zeigen

- 15 Figur 1 Gerät zur Durchführung einer fMRI gemäß einem Ausführungsbeispiel,

Figur 2 Skizze mit Verfahrensschritte bei einer Analyse von BOLD-Signalen gemäß einem Ausführungsbeispiel.

20

Ausführungsbeispiel: Funktionelle Kernspintomographie (fMRI)

Fig.1 zeigt ein Gerät 100 zur Durchführung einer

- 25 funktionellen Kernspintomographie bzw.

Magnetresonanztomographie (kurz: fMRI), einen funktionellen Kernspintomograph bzw. Magnetresonanztomograph 100.

- Aus [3] sind Grundlagen der fMRI-Technologie, welche eine
30 Weiterentwicklung der bekannten Magnetresonanztomographie ist, bekannt.

Der Kernspintomograph 100 weist eine geschlossenen Röhre 110 auf, welche derart in einen Magneten 120 eingelagert ist, dass dieser ein starkes Magnetfeld in der Röhre 110 erzeugt.

- 5 Ferner weist der Kernspintomograph 100 einen in die Röhre 110 einfahrbaren Patiententisch 130, auf welchem ein Patient bei einer Untersuchung gelagert wird.

10 Darüber hinaus weist der Kernspintomograph 100 eine Steuereinrichtung 131 auf, welche eine Kontrolle und Steuerung des Patiententisches 130 bei der Untersuchung, beispielsweise ein kontrolliertes Einfahren des Patiententisches 130 in die Röhre 120, ermöglicht.

- 15 Als weitere Komponenten weist der Kernspintomograph 100 eine Messvorrichtung 140 zur Messung von BOLD-Signalen (Blood Oxygenation Level Dependent), eine zugehörige Auswertevorrichtung 141 zur Auswertung der gemessenen BOLD-Signale, in diesem Fall ein Hochleistungscomputer, sowie eine
20 Bedien- bzw. Interaktionsvorrichtung 142 für ein Bedienpersonal wie auch eine Anzeigevorrichtung 143 zur Anzeige eines Untersuchungsergebnisses, auf.

Die Komponenten des Kernspintomograph 100 sind funktionell
25 miteinander verbunden, beispielsweise über Signal- oder Datenleitungen 150, über die Daten und Signale übertragbar sind.

- Mit dem in Fig.1 dargestellten funktionellen
30 Kernspintomographen 100 kann auf Grundlage der fMRI-Technik die neuronale Aktivität in Arealen des Gehirns eines Patienten gemessen, analysiert und daraus eine Diagnose abgeleitet werden.

Gemessen wird dazu mittels der Messvorrichtung 140 das BOLD-Signal (Blood Oxygenation Level Dependent) in einzelnen, ausgewählten Arealen des Gehirns des Patienten, welches im Zusammenhang mit der neuronalen Aktivität in dem jeweiligen Areal steht.

Das Ergebnis solcher fMRI-Messungen zeigt den Verlauf der Aktivität der einzelnen Areale über einen gewissen Zeitraum, beispielsweise während kognitiver Abläufe als Resultat bestimmter Wahrnehmungsprozesse oder motorischer Aufgaben, welche vom Patienten während einer Untersuchung durchzuführen sind.

Funktionelle Störungen im Gehirn des Patienten sind somit implizit in den gemessenen fMRI-Signalen enthalten.

Unter Verwendung der Auswertevorrichtung 141, welche ein neues Analyseverfahren zur Verfügung stellt bzw. durchführt, werden die fMRI-Messungen, d.h. die in einzelnen Arealen des Gehirns gemessenen BOLD-Signale, analysiert.

Dieses neue Analyseverfahren stellt dabei eine verbesserte Weiterentwicklung des bekannten und im obigen beschriebenen Analyseverfahrens dar.

Bei dem neuen Analyseverfahren wird die Gehirnaktivität in Form von entsprechenden Aktivierungsmustern in den untersuchten Arealen im Gehirn und/oder Zusammenhänge zwischen Aktivierungsmustern in den untersuchten Arealen ermittelt und daraus unmittelbar Rückschlüsse auf funktionelle Störungen im Gehirn und deren Ursachen gewonnen.

Dem von der Auswertevorrichtung 140 zur Verfügung gestellten neuen Analyseverfahren liegt ein erweitertes und flexibleres Modell des Gehirns, der Neuronenstrukturen im Gehirn und deren Verhalten, insbesondere deren Zusammenwirken, zugrunde, auf dessen Basis das gemessene BOLD-Signal analysiert und ausgewertet wird.

Grundlagen des neuen Analyseverfahrens sowie das Modell werden nachfolgend erläutert.

10

Die Ergebnisse bzw. die Rückschlüsse einer Untersuchung werden auf der Anzeigevorrichtung 143 dargestellt und können mittels der Bedien- und Interaktionsvorrichtung 142 in Verbindung mit der Auswertevorrichtung 141 weiterbearbeitet werden. Auch dienen sie als Grundlage für eine medizinische Diagnose für einen zu untersuchenden und zu diagnostizierenden Patienten.

20 **Grundlagen des neuen Analyseverfahrens (Fig.2, Schritte 210 bis 250)**

Es wird darauf hingewiesen, dass das neue Analyseverfahren eine verbesserte Weiterentwicklung des alten, im Obigen beschriebenen Analyseverfahrens ist. Damit gilt im folgenden, dass - soweit nichts anderes gesagt - altes und neues Analyseverfahren für diese Teile übereinstimmen. Werden übereinstimmende Teile explizit erwähnt, weisen sie obige vormals verwendete Kennzeichnung auf.

30

Unter Verwendung des neuen Analyseverfahrens 200 werden die fMRI-Messungen (210), d.h. die BOLD-Signale in untersuchten Gehirnbereichen eines Patienten, analysiert (210 bis 250)

und/oder mit Referenz-fMRI-Messungen verglichen. Dadurch werden unmittelbar Rückschlüsse auf funktionelle Störungen im untersuchten Gehirn und deren Ursachen gewonnen.

5 Dem neuen Analyseverfahren 200, das statistische Kenngrößen, wie statistische Korrelationen zwischen fMRI-Messungen in verschiedenen Gehirnarealen, generiert, liegt ein erweitertes und flexibleres mathematisches Modell des Gehirns auf Basis des bekannten mathematischen Modells nach (3) zugrunde (220).

10

Bei diesem erweiterten Modell (220) des neuen Analyseverfahrens ist die Kopplungsmatrix S an allen (Matrix-) Stellen mit veränderbaren Kopplungsstärken S_i besetzt.

15 Bei dem neuen Analyseverfahren 200 werden diesmal alle - weil auch veränderbar - Kopplungsstärken S_i so bestimmt, dass statistische Kenngrößen, welche aus den fMRI-Messungen ermittelt werden, am besten erklärt werden können (210 bis 250).

20

Ein Datenpunkt $s=s_t$ stellt die Gesamtheit aller BOLD-Signale s_1, \dots, s_N der einzelnen n untersuchten Areale zu einem Zeitpunkt t (oder über ein Zeitintervall t gemittelt) dar ($t=[1;T]$).

25

Die fMRI-Messung umfasst eine Vielzahl solcher Datenpunkte s_1, s_2, \dots, s_T für unterschiedliche Wahrnehmungsprozesse und/oder motorische Aufgaben, für welche die entsprechenden BOLD-Signale gemessen wurden.

30

Im Gegensatz zu dem alten bekannten Analyseverfahren, bei welchem für die statistische Verteilung der Datenpunkte eine multivariante Normalverteilung angenommen wurde, wird bei dem neuen Analyseverfahren 200 für die statistische Verteilung eine gewichtete Summe von Normalverteilungen angenommen (220).

$$P(s | C_1, \dots, C_L, \mu_1, \dots, \mu_L, \Sigma_1, \dots, \Sigma_L) = \quad (5)$$

$$\frac{1}{\sum_{l=1}^L C_l} \cdot \sum_{l=1}^L \left\{ \frac{C_l}{\sqrt{2\pi}^N \cdot |\Sigma_l|} \cdot e^{-\frac{1}{2}(s-\mu_l)' \Sigma_l^{-1} (s-\mu_l)} \right\}$$

In diesem Fall hängen die gewählte statistische Verteilung und damit auch die Entsprechung der Wahrscheinlichkeiten $P = P(s | C_1, \dots, C_L, \mu_1, \dots, \mu_L, \Sigma_1, \dots, \Sigma_L)$ (230) (vgl. (2)) für das Auftreten der gemessenen Datenpunkte s_1, s_2, \dots, s_T von mehr bzw. anderen Parametern ab als dem Mittelwert μ und der Kovarianz Σ des alten bekannten Analyseverfahrens.

Bei dem neuen Analyseverfahren 200 werden nun bestimmte statistische Größen, die sich für die gewählte statistische Verteilung berechnen lassen, zu den Modellparametern, d.h. den Kopplungsstärken s_i , dem Mittelwert μ_ε des externen Einflusses ε und die Kovarianz Σ_ε von ε , in Beziehung gesetzt.

Dazu gehören unter anderem die Mittelwerte μ_1, \dots, μ_L , die Kovarianzen $\Sigma_1, \dots, \Sigma_L$ sowie alle Momente und Kummulanten der gewählten Verteilung höheren Ordnung.

Daraus ergibt sich eine implizite Beziehung zwischen den Parametern der statistischen Verteilung und den zu

bestimmenden Modellparametern, in diesem Fall unter

Berücksichtigung der Verteilung (5) und dem erweiterten

5 Modell auf Basis des Modells nach (3).

$$\mu = \mu(C_1, C_L, \mu_1, \dots, \mu_L, \Sigma_1, \dots, \Sigma_L)$$

$$\Sigma = \Sigma(C_1, \dots, C_L, \mu_1, \dots, \mu_L, \Sigma_1, \dots, \Sigma_L)$$

10

$$\begin{array}{c} \vdots \\ \mu = \mu(S, \mu_\varepsilon, \mu) \end{array}$$

$$\Sigma = \Sigma(S, \Sigma_\varepsilon \Sigma)$$

(6)

15 Nun werden entsprechend dem alten bekannten Analyseverfahren in analoger Weise bei dem neuen Analyseverfahren 200 die optimalen Modellparameter unter Anwendung der Maximum Likelihood Estimation [1] durch Optimierung bzw. Maximierung der Wahrscheinlichkeiten (5) bestimmt (240).

20

Grundlagen der Maximum Likelihood Estimation sind in [1] beschrieben.

Die für den Optimierungsprozess zu berücksichtigenden

25 Parameter sind die Parameter der gewählten statistischen Verteilung höherer Ordnung, in diesem Fall der gewichteten Summe der Normalverteilungen, die gesuchten Modellparameter und die statistischen Größen, in diesem Fall der Mittelwert μ und die Kovarianz Σ aus (6), über welche die Beziehungen
30 zwischen den Modellparametern und der statistischen Verteilung (5) hergestellt wurden.

Diese Beziehungen aus (6) sind als Nebenbedingungen bei der Optimierung zu berücksichtigen.

Die Optimierung führt dann zu den gesuchten Kopplungsstärken

5 S_i , welche Abhängigkeiten zwischen den BOLD-Signalen beschreiben (250) und Grundlage der weiteren Auswertung und der medizinischen Diagnose sind (250).

Im folgenden wird ein Alternative zu dem beschriebenen Ausführungsbeispiel angegeben.

Anstelle der gewichteten Summe von Normalverteilungen kann die Verteilung der Datenpunkte auch durch eine Edgeworth-
15 Entwicklung beschrieben werden.

Grundlagen der Edgeworth-Entwicklung sind in [2] beschrieben.

Im Rahmen dieses Dokuments sind folgende Veröffentlichungen zitiert:

- 5 [1] T.W. Anderson, An Introduction to Multivariable
Statistical Analysis, Kapitel 3, John Wiley & Sons,
Inc., New York, London, Sydney, 1994
- 10 [2] Samuel Kotz, Norman L. Johnson (Editors-In-Chief),
Cornish-Fisher and Edgeworth Expansions, Kap.4, Seiten
188-192, Encyclopedia of Statistical Sciences, Volume 2,
John Wiley & Sons, 1982
- 15 [3] A. W. Toga and J. C. Maziotta (Hrsg), „Brain Mapping:
The Methods“, Kap 9: M. S. Cohen: „Rapid MRI and
Functional Applications“, Academic Press 1996
- 20 [4] Beschreibung für eine Software „fmri.pro“ zur
quantitativen fMRI-Analyse, erhältlich am 07.09.2001,
unter [http://www.med.uni-muenchen.de/radin/html/
arbeitsgruppen/fmri/ccfmri.html](http://www.med.uni-muenchen.de/radin/html/arbeitsgruppen/fmri/ccfmri.html)
- 25 [5] Beschreibung fMRI - Gerät, erhältlich am 07.09.2001,
unter [http://www.unipublic.unizh.ch/campus/uni-news/
2001/0147/fmri.html](http://www.unipublic.unizh.ch/campus/uni-news/2001/0147/fmri.html)
- [6] A.R. McIntosh et al., Structural Equation Modeling and
Its Application to Network Analysis in Functional Brain
Imaging, Human Brain Mapping, 2:2-22, 1994.
-

Patentansprüche

1.Verfahren zur Analyse von neuronalen Aktivitäten in neuronalen Arealen unter Verwendung von die neuronalen

5 Aktivitäten beschreibenden Signalen bei dem

- die Signale ermittelt werden, wobei jeweils ein Signal die neuronale Aktivität in einem der neuronalen Arealen beschreibt,

10 - nur einem Teil der Signale eine anpassbare Kopplung zugrunde gelegt wird, welche unter Verwendung von anpassbaren Kopplungsgrößen, die einen statistischen Zusammenhang zwischen den anpassbar gekoppelten Signalen beschreiben, beschrieben wird,

15 - Wahrscheinlichkeiten für ein Auftreten der Signale ermittelt werden, wobei dem Auftreten der Signale eine statistische Verteilung zugrunde gelegt wird,

- die anpassbaren Kopplungsgrößen durch eine Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmt und dadurch angepasst werden und

20 - die neuronalen Aktivitäten unter Verwendung der anpassbaren Kopplungsgrößen analysiert werden,

dadurch gekennzeichnet, dass

- allen Signalen eine anpassbare Kopplung zugrunde gelegt wird, welche unter Verwendung von anpassbaren

25 Kopplungsgrößen beschrieben wird, wobei alle anpassbaren Kopplungsgrößen bei der Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmt und dadurch angepasst werden.

30 2.Verfahren nach Anspruch 1,

bei dem die statistische Verteilung durch eine statistische Verteilung erster Ordnung, insbesondere durch eine Normalverteilung, beschrieben wird oder durch eine

statistische Verteilung höherer Ordnung, insbesondere durch eine Edgeworth-Entwicklung oder durch eine Summe von Normalverteilungen, beschrieben wird.

- 5 3.Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei dem die Optimierung durch eine Methode einer Maximum Likelihood Estimation durchgeführt wird.
- 10 4.Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei dem bei der Optimierung ein Zusammenhang zwischen dem statistischen Zusammenhang und der statistischen Verteilung als Nebenbedingung berücksichtigt wird.
- 15 5.Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei dem bei dem statistischen Zusammenhang äußere Einflüsse auf die Signale berücksichtigt werden.
- 20 6.Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei dem die Signale durch Messung ermittelt werden.
- 7.Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei dem das Signal ein BOLD-Signal ist.
- 25 8.Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei dem das neuronale Areal ist Gehirnareal einer Person ist.
- 30 9.Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, eingesetzt bei einer fMRI-Technik, bei welcher BOLD-Signale analysiert werden, wobei das Signal eines der BOLD-Signale ist.

10. Verfahren nach dem vorangehenden Anspruch,
eingesetzt zu einer Diagnose einer funktionellen Störung in
einem Gehirnnareal unter Verwendung der fMRI-Technik derart,
dass unter Verwendung der Analyse der BOLD-Signale die
5 Diagnose gestellt wird.

11. Anordnung zur Analyse von neuronalen Aktivitäten in
neuronalen Arealen unter Verwendung von die neuronalen
Aktivitäten beschreibenden Signalen mit funktionellen
10 miteinander in einem Kontakt stehenden Einheiten, die derart
eingerichtet sind, dass

- die Signale ermittelbar sind, wobei jeweils ein Signal die
neuronale Aktivität in einem der neuronalen Arealen
beschreibt,
- 15 - nur einem Teil der Signale eine anpassbare Kopplung
zugrunde legbar ist, welche unter Verwendung von
anpassbaren Kopplungsgrößen, die einen statistischen
Zusammenhang zwischen den anpassbar gekoppelten Signalen
beschreiben, beschrieben wird,
- 20 - Wahrscheinlichkeiten für ein Auftreten der Signale
ermittelbar sind, wobei dem Auftreten der Signale eine
statistische Verteilung zugrunde gelegt wird,
- die anpassbaren Kopplungsgrößen durch eine Optimierung der
Wahrscheinlichkeiten bestimmbar und dadurch anpassbar sind
25 und
- die neuronalen Aktivitäten unter Verwendung der
anpassbaren Kopplungsgrößen analysierbar sind,
dadurch gekennzeichnet, dass
- allen Signalen eine anpassbare Kopplung zugrunde legbar
30 ist, welche unter Verwendung von anpassbaren
Kopplungsgrößen beschrieben wird, wobei alle anpassbaren
Kopplungsgrößen bei der Optimierung der

Wahrscheinlichkeiten bestimmbar und dadurch anpassbar sind.

-
12. Computerprogramm-Erzeugnis, das ein computerlesbares Speichermedium umfasst, auf dem ein Programm gespeichert ist, das es einem Computer ermöglicht, nachdem es in einen Speicher des Computers geladen worden ist, folgende Schritte durchzuführen zur Analyse von neuronalen Aktivitäten in neuronalen Arealen unter Verwendung von die neuronalen Aktivitäten beschreibenden Signalen,
- die Signale werden ermittelt, wobei jeweils ein Signal die neuronale Aktivität in einem der neuronalen Arealen beschreibt,
 - nur einem Teil der Signale wird eine anpassbare Kopplung zugrunde gelegt, welche unter Verwendung von anpassbaren Kopplungsgrößen, die einen statistischen Zusammenhang zwischen den anpassbar gekoppelten Signalen beschreiben, beschrieben wird,
 - Wahrscheinlichkeiten für ein Auftreten der Signale werden ermittelt, wobei dem Auftreten der Signale eine statistische Verteilung zugrunde gelegt wird,
 - die anpassbaren Kopplungsgrößen werden durch eine Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmt und dadurch angepasst und
 - die neuronalen Aktivitäten werden unter Verwendung der anpassbaren Kopplungsgrößen analysiert, dadurch gekennzeichnet, dass
 - allen Signalen eine anpassbare Kopplung zugrunde gelegt wird, welche unter Verwendung von anpassbaren Kopplungsgrößen beschrieben wird, wobei alle anpassbaren Kopplungsgrößen bei der Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmt und dadurch angepasst werden.
-

13. Computerlesbares Speichermedium, auf dem ein Programm gespeichert ist, das es einem Computer ermöglicht, nachdem es in einen Speicher des Computers geladen worden ist, folgende Schritte durchzuführen zur Analyse von neuronalen Aktivitäten in neuronalen Arealen unter Verwendung von die neuronalen Aktivitäten beschreibenden Signalen,

- die Signale werden ermittelt, wobei jeweils ein Signal die neuronale Aktivität in einem der neuronalen Arealen beschreibt,

- nur einem Teil der Signale wird eine anpassbare Kopplung zugrunde gelegt, welche unter Verwendung von anpassbaren Kopplungsgrößen, die einen statistischen Zusammenhang zwischen den anpassbar gekoppelten Signalen beschreiben, beschrieben wird,

- Wahrscheinlichkeiten für ein Auftreten der Signale werden ermittelt, wobei dem Auftreten der Signale eine statistische Verteilung zugrunde gelegt wird,

- die anpassbaren Kopplungsgrößen werden durch eine Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmt und dadurch angepasst und

- die neuronalen Aktivitäten werden unter Verwendung der anpassbaren Kopplungsgrößen analysiert,

dadurch gekennzeichnet, dass

- allen Signalen eine anpassbare Kopplung zugrunde gelegt wird, welche unter Verwendung von anpassbaren Kopplungsgrößen beschrieben wird, wobei alle anpassbaren Kopplungsgrößen bei der Optimierung der Wahrscheinlichkeiten bestimmt und dadurch angepasst werden.

14. Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln, um alle Schritte gemäß Anspruch 1 durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausgeführt wird.

5 15. Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln gemäß Anspruch 14, die auf einem computerlesbaren Datenträger gespeichert sind.

10 16. Computerprogramm-Produkt mit auf einem maschinenlesbaren Träger gespeicherten Programmcode-Mitteln, um alle Schritte gemäß Anspruch 1 durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausgeführt wird.

Zusammenfassung

**Verfahren und Anordnung sowie Computerprogramm mit
Programmcodemitteln und Computerprogrammprodukt zur Analyse
5 von neuronalen Aktivitäten in neuronalen Arealen**

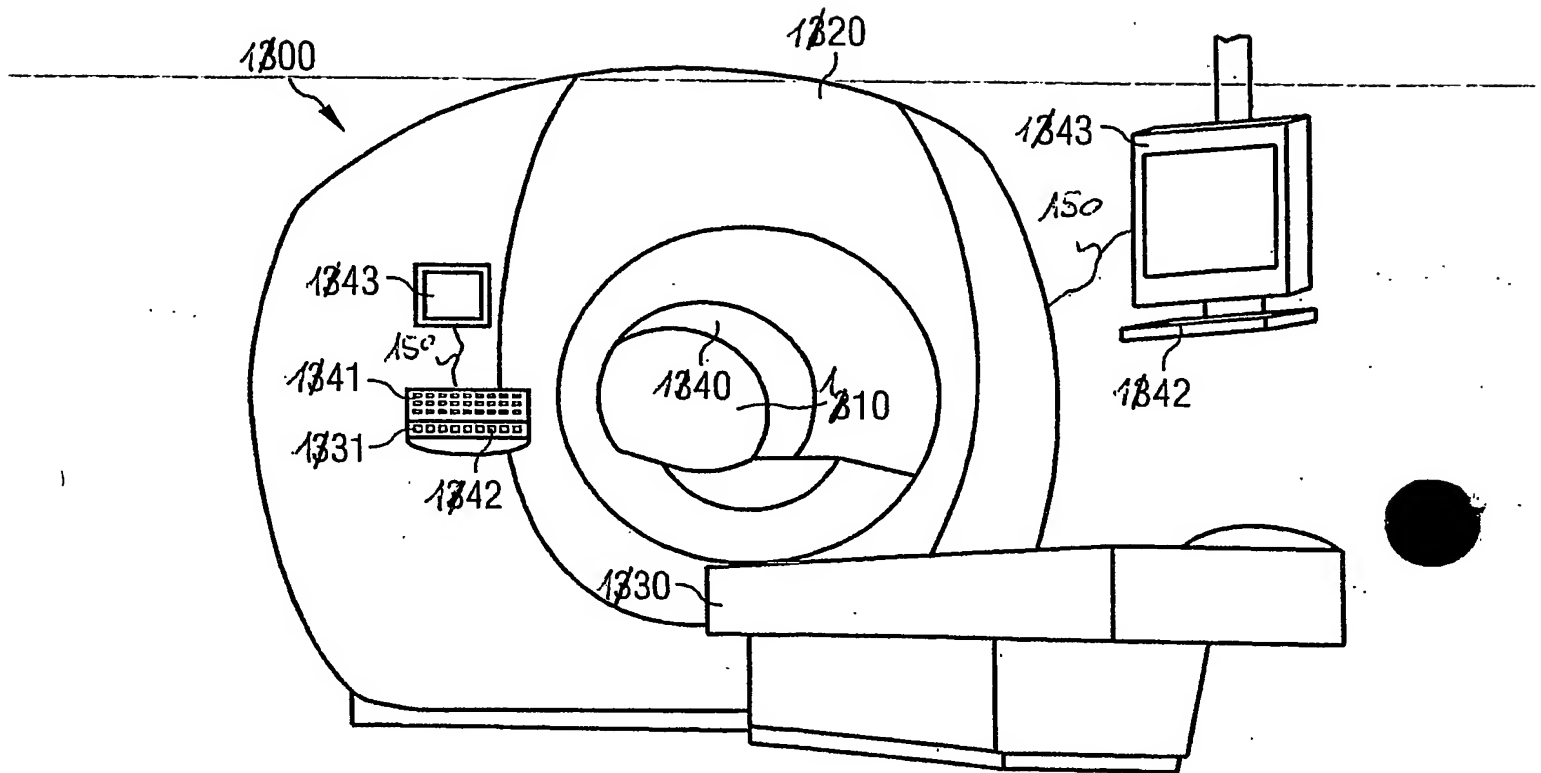
Die Erfindung betrifft eine Analyse von neuronalen
Aktivitäten in neuronalen Arealen. Es werden Signale
ermittelt, wobei jeweils ein Signal die neuronale Aktivität
10 in einem der neuronalen Arealen beschreibt.

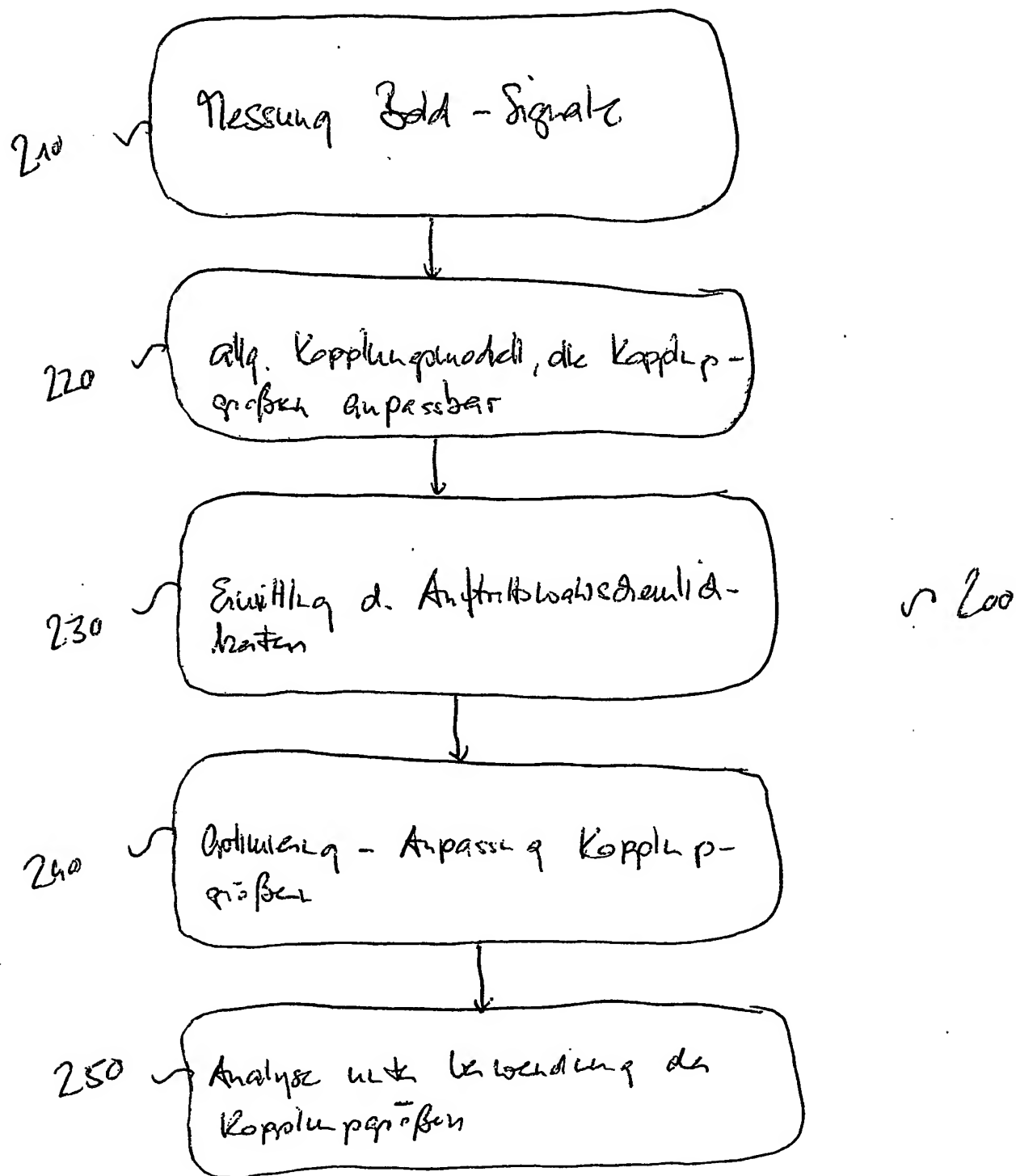
Allen Signalen wird eine anpassbare Kopplung zugrunde gelegt,
welche unter Verwendung von anpassbaren Kopplungsgrößen, die
den statistischen Zusammenhang zwischen den Signalen
beschreiben, beschrieben wird. Es werden Wahrscheinlichkeiten
15 für ein Auftreten der Signale ermittelt, wobei den Signalen
eine statistische Verteilung zugrunde gelegt wird. Die
anpassbaren Kopplungsgrößen werden durch Optimierung der
Wahrscheinlichkeiten bestimmt, dadurch angepasst und
analysiert.

20

Sign. Fig. 2

Fig. 1





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.